



TITLE:

精神疾患治療薬の創製に向けたコ
モンマーモセットを対象としたバ
イオマーカー研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

小谷, 真奈斗

CITATION:

小谷, 真奈斗. 精神疾患治療薬の創製に向けたコモンマーモセットを対
象としたバイオマーカー研究. 京都大学, 2017, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2017-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13131>

RIGHT:

(続紙 1)

京都大学	博 士（理 学）	氏名	小谷 真奈斗
論文題目	精神疾患治療薬の創製に向けたコモンマーモセットを対象としたバイオマーカー研究		
(論文内容の要旨)			
<p>精神疾患の診断及び治療方針は、精神科医が患者の問診及び精神症状を観察することによって実施されているため主観的な判断に基づいており、客観性に問題が残されている。そのため、精神疾患分野での臨床試験においては、薬理作用あるいはプラセボ反応性が患者間あるいは病院間で一定しないため、治験薬剤の有効性を示せず、新薬創出が困難であることが指摘されている。これらの問題を解消するために、客観的な診断法、あるいはバイオマーカーの開発が期待されている。非臨床試験において、臨床現場と同一あるいは近似した薬剤の評価法が開発が望まれている。私は中枢神経系の機能・状態の一部を反映している眼の機能に着目し、ヒトと似た眼の機能を持つコモンマーモセットを対象としたバイオマーカーの構築を行い、以下の新知見を得た。</p>			
<p>1. コモンマーモセットを用いて各種ドパミン受容体作動薬投与による瞬目行動を評価した。ドパミン D1 受容体賦活により、瞬目回数が増加することを示した。瞬目回数は評価化合物の <i>in vivo</i> ドパミン受容体への作用を予測するバイオマーカーとなる可能性がある。ドパミン D1 受容体の賦活は認知機能を高めることが知られている。生体内におけるドパミン D1 受容体をターゲットとした創薬において、瞬目回数は認知機能改善に向けた有効な用量設定を非侵襲で捉えられるバイオマーカーとなる可能性がある。</p>			
<p>2. コモンマーモセットの瞳孔サイズ測定系を構築し、セロトニン 5-HT1A 受容体賦活により、縮瞳が誘発されることを示した。瞳孔サイズは、セロトニン 5-HT1A 受容体をターゲットとする薬剤の <i>in vivo</i> での作用を評価するバイオマーカーとなる可能性がある。</p>			
<p>3. コモンマーモセットは顔画像の眼の領域を優先的に注視することを示した。さらに、オキシトシン点鼻投与により、眼の領域を注視する割合の増加を示した。視線計測解析を最適化することで、ASD の中核症状をターゲットとする治療薬の候補化合物の探索に視線計測が活用できる可能性がある。</p>			
<p>以上により、コモンマーモセットの瞬目、瞳孔サイズ、視線計測を活用した評価系を構築し、各受容体に対するバイオマーカーとなる可能性を示した。本研究の成果は、新しい治療薬が求められている精神疾患において、その研究開発を後押しする基礎的知見を提供するものである。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

コモンマーモセットは、ヒトに近い中枢神経の構造や機能を有し、特徴的な社会行動を示すことから、精神疾患や発達障がいモデル動物として期待されている。また、霊長類の中では小型で扱いやすく、多産であることから遺伝子改変・編集の技術応用が特に進んでいることから、精神神経疾患モデル作出が盛んに試みられている。しかしその一方で、マウスやラットと異なり、認知機能や社会行動の評価方法が確立されておらず、研究発展の妨げとなっている。小谷氏は、臨床場面で用いられている行動評価方法とげっ歯類を用いた研究で用いられている行動評価方法が大きく異なる点を問題視して、今後の病状の評価や薬効評価においてヒトと実験動物で共通したバイオマーカーを用いる重要性を指摘した。小谷氏は昼行性であるコモンマーモセットを対象に視覚に深く関係する3つの行動がバイオマーカーになりうるかどうかを検討した。第1の研究では、他の霊長類種において瞬目反応の頻度がドパミン系の活動と関連していることに着目し、コモンマーモセットにおいてドパミン系の賦活と瞬目反応の関係を調べた。その結果、コモンマーモセットにおいてもドパミンD1受容体系を賦活することで瞬目回数が増加することを示した。生理的なレベルでも確認できるか否かの検討は必要だが、有用なバイオマーカーとなる可能性を示したものである。第2の研究では、瞳孔サイズとセロトニン系の賦活の関係を調べた。その結果、セロトニン5-HT1A受容体系を賦活することで瞳孔サイズが収縮することを示した。瞳孔サイズはセロトニン系の活動の有用なバイオマーカーとなる可能性を示したものである。第3の研究では、コモンマーモセットが同種他個体の顔写真に対する注視パターンを解析し、オキシトシン投与がどのような影響をもたらすかを検討した。その結果、コモンマーモセットも他の霊長類と同様、顔の中でも目の領域を特に注視することが示された。また、オキシトシンを点鼻すると目の領域を注視する割合がさらに高くなることが示された。この結果は、顔の注視パターンが自閉症スペクトラム等の症状の評価や中枢神経系におけるオキシトシン作用のバイオマーカーとなる可能性を示したものである。

今回の研究は定量性に欠けるところが見られたり、十分な解析が行われていなかったりする問題点も指摘された。しかしながら、申請者がコモンマーモセットの行動特性をじゅうぶんに生かして瞬目行動・瞳孔サイズ・注視パターンに着目し、いずれもが今後の精神神経疾患研究やそれらに対する創薬研究において有用な役割を示すバイオマーカーとなる可能性を示し、中枢神経系研究の実験動物としての有用性と高めた点が評価された。コモンマーモセットの行動の理解を基に、今後の霊長類研究・脳研究・創薬研究に大きく貢献したと評価できる。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成29年8月21日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降